

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК STING-АСОЦІЙОВАНОЇ ВАСКУЛОПАТІЇ У ДІТЕЙ ІЗ ДОМІНУЮЧИМ ВАЖКИМ ІНТЕРСТИЦІАЛЬНИМ УРАЖЕННЯМ ЛЕГЕНЬ

О. А. Ошлянська^{*,1,2,A,E,F}, Я. С. Степанюк^{3,B,C,D}, Г. В. Шклярська^{3B,C,D}, Т. М. Ткачова^{1B,C,D},
В. Г. Іванова^{4B,C,E}, С. М. Руденко^{3,C,E}

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

²Державна установа «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», Київ, Україна

³Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит» МОЗ України, Київ, Україна

⁴КНП ОКДЛ Кіровоградської ОДА, Кіровоград, Україна

A — концепція та дизайн дослідження; B — збір даних; C — аналіз та інтерпретація даних; D — написання статті;
E — редагування статті; F — остаточне затвердження статті

Резюме. У статті представлено клінічний випадок 12-річного хлопчика зі STING-асоційованою васкулопатією у дітей (SAVI) з домінуючим тяжким інтерстиціальним ураженням легень. Діагностика була утруднена через неспецифічні симптоми, варіабельність клінічних проявів та відсутність характерних змін при стандартних інструментальних методах дослідження. Остаточний діагноз було встановлено завдяки генетичному тестуванню, що дозволило скоригувати терапію відповідно до сучасних рекомендацій. Важливим аспектом в диференційній діагностиці дитячих інтерстиціальних захворювань легень є необхідність виявлення моногенних форм, оскільки вони можуть мати спадковий характер та потребують специфічного підходу до діагностики та лікування. Тому впровадження молекулярно-генетичних методів у рутинну клінічну практику є критично важливим для своєчасного встановлення діагнозу та підбору відповідної терапії.

Ключові слова: інтерстиціальні захворювання легень, STING-васкулопатія, моногенні інтерферопатії, діти.

Дитячі інтерстиціальні захворювання легень (ДІЗЛ) охоплюють гетерогенну групу рідкісних респіраторних патологій, що супроводжуються хронічним запальним процесом у легеневої паренхімі [1]. Поширеність їх коливається від 0,13 до 16,2 випадків на 100 000 дітей на рік, що є значно рідше, ніж у дорослих [2–4]. ДІЗЛ характеризуються прогресуючим розвитком фіброзу та високим рівнем летальності (1–30 % серед немовлят і до 13 % у загальній дитячій популяції [5]).

Останні досягнення в клінічних, радіологічних, гістологічних та генетичних дослідженнях значно розширили розуміння ДІЗЛ. Було встановлено, що класифікація, застосовувана для дорослих, є непридатною для дітей, особливо, у випадках вроджених патологій. У 2007 році дослідницький Північно-Американський кооператив (спільнота) із вивчення ДІЗЛ на основі ретроспективного аналізу біопсій легень розробив класифікацію інтерстиціальних захворювань легень у дітей віком до 2 років, яка в

2013 році була включена до клінічних рекомендацій Американського торакального товариства, а у 2015 році група експертів Північної Америки розробила розширену класифікацію для дітей віком від 2 до 18 років [2], що стало важливим кроком у вдосконаленні диференційної діагностики цих рідкісних патологій (таблиця 1).

За оцінками експертів, до 30 % випадків ДІЗЛ зумовлені моногенними мутаціями, частина з яких проявляється не лише легневими ураженнями, але й специфічними ураженнями інших органів [6]. Тому дітям із фіброзом легень неясного генезу наполегливо рекомендується проведення молекулярно-генетичного аналізу з дослідженням всього спектру мутацій в генах, які потенційно сприятимуть розвитку інтерстиціальних уражень легень (таблиця 2). Це дозволяє не лише встановити точний діагноз, а й визначити ризики потенційного розвитку позалегневих проявів захворювання, що є критично важливим для вибору оптимальної тактики лікування.

Таблиця 1. Класифікація дитячих інтерстиціальних захворювань легень [2]

Захворювання, більш поширені у немовлят	
Нозологічні одиниці	Коментар
Дифузні порушення розвитку легень	
Ацинарна дисплазія	Зупинка дозрівання альвеол наприкінці 1-го/початку 2-го триместру вагітності
Вроджена альвеолярна дисплазія	Зупинка дозрівання альвеол на 2-3-му триместрі
Альвеолярно-капілярна дисплазія з аномальним розташуванням легеневих вен	Мальформація легеневих вен із преацинарним артеріовенозним шунтом
Аномалії росту альвеол	
Легенева гіпоплазія (пренатальні аномалії)	Недорозвинення легень внаслідок звуження грудної клітки: скелетна дисплазія, олігогідрамніон, нервово-м'язові захворювання, тощо
Хронічна хвороба легень у новонароджених (постнатальні аномалії): хронічне захворювання легень, пов'язане з недоношеністю (бронхолегенева дисплазія) набуті хронічні захворювання легень у доношених новонароджених	Недорозвинення легень через кисневу інтоксикацію та баротравму
Асоційовані з вродженими серцевими вадами	Недорозвинення легень через порушення кардіопульмональної гемодинаміки
Асоційовані з хромосомними аномаліями	Трисомія 21 хромосоми та інші
Порушення функції сурфактанту та пов'язані аномалії	
Генетичні мутації гена SP-B	Порушення синтезу SP-B, що спричиняє ДІП та ЛАП
Генетичні мутації гена SP-C	Порушення синтезу SP-C, що спричиняє НСІП, ДІП та ЛАП
Генетичні мутації гена ABCA3	Порушення синтезу пластинчастих тіл (сурфактантного комплексу), що спричиняє НСІП, ДІП та ЛАП
Генетичні мутації TTF-1	Дефектна транскрипція генів синтезу сурфактантів та розвитку мозку/щитовидної залози
Вроджений дефіцит рецепторів GM-CSF α	Вроджений дефект GM-CSF α -рецептора альвеолярного макрофага, що спричиняє ЛАП
Непереносимість лізинуричного білка	Дефіцит катіонних амінокислот, що спричиняє макрофагальну та імунну дисфункцію, а також ЛАП та ІП
Специфічні стани нечітко визначеної етіології	
Нейроендокринна гіперплазія немовлят	Патогномонічні результати візуалізації; транзиторна гіперплазія нейроендокринних клітин
Легеневий інтерстиціальний глікогеноз	Мезенхімальна незрілість, пов'язана з іншими патологіями легень у немовлят
Різні моногенні ДІЗА	STING-асоційована васкулопатія, інтерстиціальна пневмонія, пов'язана з СОРА, та інші
Захворювання, які не є специфічними для немовлят та дітей	
Захворювання у первинно здорових дітей	
Облітеруючий бронхіоліт, пов'язаний з постінфекційним процесом	Хронічне ураження дрібних дихальних шляхів, спричинене вірусною інфекцією
Гіперсенситивний пневмоніт	Альвеоліт, спричинений гіперчутливістю 3-го або 4-го типу
Аспіраційний синдром	
Еозинофільний пневмоніт	Гетерогенна група захворювань з еозинофільною інфільтрацією легень
Ідіопатичний гемосидероз легень	Рецидивуюча ДАК невідомої етіології
Захворювання асоційовані із системними захворюваннями	
Імуноопосередковані системні захворювання	
Синдром Гудпасчера	ДАК через гіперчутливість 2-го типу, спричинену анти-GBM антитілами
Синдром Хайнера	ДАК через алергію на коров'яче молоко
Автоімунний альвеолярний протеїноз легень	ЛАП внаслідок автоантитіл до GM-CSF α -рецептору альвеолярного макрофагу
Системні захворювання сполучної тканини	Системна склеродермія, ювенільний дерматоміозит, змішані захворювання сполучної тканини, синдром Шегрена, системний червоний вовчак, системний ювенільний ідіопатичний артрит [8]
Неімуноопосередковані системні захворювання	
Хвороби накопичення	Накопичення сфінголіпідів через дефіцит лізосомальних ферментів
Саркоїдоз	Неказеозний гранулематоз

Гістіоцитоз клітин Лангерганса	Проліферація моноклональних дендритних клітин з підвищеним сигналом MAPK/ERK
Муковісцидоз	Хронічне ураження дихальних шляхів через підвищену в'язкість слизу та рецидивуючу інфекцію
Захворювання у імуноскомпроментованих пацієнтів	
<i>Опортуністичні інфекції</i>	
Захворювання, пов'язані з трансплантацією	Капілярний витік/ДАК на гострій стадії та облітеруючий бронхіоліт на хронічній стадії
Захворювання, що маскуються під інтерстиціальні захворювання легень	
<i>Артеріальна гіпертензивна васкулопатія</i>	
Застійна васкулопатія	Обструкція периферичних легеневих вен
Спадкова геморагічна телеангіектазія	Множинні дрібні атріовенозні фістули, зовні схожі на інтерстиціальне захворювання легень
<i>Лімфатичні порушення</i>	
Лімфангіектазія	Порушення апоптозу ембріональної лімфатичної системи
Лімфангіоматоз	Гамартоматозна лімфатична проліферація
Набряк легень	

Примітки: ДПІ — десквамативна інтерстиціальна пневмонія, ЛАП — легеневий альвеолярний протеїноз, НСПІ — неспецифічна інтерстиціальна пневмонія, GM-CSF α — гранулоцитарний макрофагальний колонієстимулюючий фактор-альфа, ПІ — інтерстиціальна пневмонія, ДАК — дифузна альвеолярна кровотеча

Як видно з даних таблиці 2, значна частка генетичних уражень припадає на автозапальні хвороби. Основними клінічними різновидами легеневого ураження є інтерстиціальне захворювання легень (більш характерне) та легенева артеріальна гіпертензія [8, 9]. Серед автозапальних хвороб, при яких спостерігається інтерстиціальне захворювання легень, можна виділити ті, що є більш частою причиною легеневого ураження: STING-асоційована васкулопатія у немовлят/дітей (SAVI), хронічний атиповий дерматоз з ліподистрофією та лихоманкою (CANDLE), синдром коатомерного білкового комплексу, субодиночності- α (COPA-синдром) та ювенільний саркоїдоз. На початкових стадіях цих захворювань респіраторні симптоми можуть бути слабо вираженими або повністю відсутніми, а на перший план виходитимуть ознаки уражень інших органів (шкіри, центральної нервової системи, судин, шлунково-кишкового тракту, тощо). Проте описані випадки зі значним ураженням легень без виражених позалегенових проявів [12, 13, 14, 15]. Перші респіраторні симптоми при всіх вищезазначених автозапальних хворобах неспецифічні і можуть розвиватися поступово: хронічний кашель, задишка при фізичному навантаженні, зрідка описується кровохаркання. За наявності родинних випадків, в одній сім'ї клінічні прояви хвороби у родичів в дитячому віці можуть суттєво відрізнятися: від раннього легеневого фіброзу до субклінічного ураження легень [1]. Причини такої варіабельності остаточно не з'ясовані, припускається роль впливу епігенетичних чинників та несприятливих факторів зовнішнього середовища (інфекції, вакцинація, тощо) на

швидкість процесу фіброзоутворення [1, 10]. За даними попередніх досліджень, до 75 % випадків інтерферонопатій (SAVI, CANDLE) та схожих за фенотипом захворювань (COPA) супроводжувалися важким інтерстиціальним ураженням легень, а у половини пацієнтів вже у ранньому дитячому віці виявлені ознаки фіброзу легень [1, 11].

Наводимо клінічний випадок атипового перебігу рідкісного автозапального захворювання — STING-асоційованої васкулопатії у дітей — з домінуючим важким інтерстиціальним ураженням легень.

Хлопчик С., 12 років, з анамнезу життя якого відомо, що дитина від V вагітності, що перебігала на тлі анемії та багатоводдя. Народився на 37 тижні вагітності з вагою 2900 грам, довжиною тіла 50 см. Сімейний анамнез обтяжений: у матері — хронічний бронхіт, у батька, бабусі та дядька (по лінії батька) — туберкульоз легень. 4 старших сибси також спостерігаються з приводу туберкульозу легень без бактеріологічного підтвердження, в молодшій сестри — гіпертонічна хвороба, молодший брат пацієнта здоровий.

З народження у хлопчика відмічалася анемія зі зниженням рівня гемоглобіну до 80 г/л та, зі слів мами, шкірні зміни, які розцінювалися як атопічний дерматит (у медичній документації дана інформація відсутня). З 1-річного віку страждав на часті респіраторні інфекції. У віці 2 років (2014 р.) батьками вперше відмічена задишка при фізичному навантаженні. У 4 роки (2017 р.) відзначена деформація грудної клітки та біль в нижніх кінцівках. Щеплений за індивідуальним календарем до 5 років. З дитячих

Таблиця 2. Генетичні мутації асоційовані з групами дитячих інтерстиціальних захворювань легень [4–7]

Ген	Тип успадкування	Клінічні прояви	Гістологічні зміни
Спадкові порушення сурфактанта			
ABCA3	АР	Неонатальний респіраторний дистрес $\pm$ ЛГ; ІЗЛ у немовлят або дітей, дорослих	ЛАП, ДП, НСП, ХПН
SFTPB	АР	Респіраторний дистрес новонароджених $\pm$ ЛГ	ЛАП, ХПН
SFTPC	АД	Неонатальний респіраторний дистрес; ІЗЛ у немовлят або дітей, дорослих	ХПН, ДП, НСП
NKX2-1	АД	Мозково-легенево-тиреоїдний синдром, характеризується вродженим гіпотиреозом, гіпотонією, хореею, ІЗЛ	ДП, ХПН, ЛАП, альвеолярні спрощення
Легеневий альвеолярний протеїноз (ЛАП)			
MARS	АР	ЛАП; гепатомегалія з холестазом, анемія, лактат ацидоз, неврологічні порушення	ЛАП
CSF2RA, CSF2RB	Х-зчеплене, АР	ЛАП (немовлята, діти, дорослі)	ЛАП
GATA2	АД	Вторинний ЛАП; імунodefіцит з мієлодисплазією	ЛАП
Автозапальні захворювання та порушення імунної регуляції			
TMEM173	АД	Раннє ІЗЛ з автоімунними та запальними захворюваннями $\pm$ ураження суглобів та шкіри, васкуліто-подібні прояви, ураження ЦНС	ХПН, фолікулярний бронхіт
COPA	АД	Раннє ІЗЛ або дифузні альвеолярні кровотечі з автоімунними та запальними захворюваннями $\pm$ ураження суглобів та нирок	Пневмоніт, капілярит, крововиливи
ZNFX1	АР	ІЗЛ з важкими вірусними інфекціями, неврологічними симптомами, тромботична мікроангіопатія	
OAS1	АД	ЛАП з імунodefіцитом та автозапаленням	ЛАП
Інші ДІЗЛ			
FLNA	Х-зчеплений рецесивний	ІЗЛ з емфіземою; вадами серця, неврологічними порушеннями; дівчатка > хлопчики	Альвеолярне спрощення
NHLRC2	АР	фіброз, нейродегенерація та церебральний ангіоматоз	
Дифузні аномалії розвитку легень			
FOXF1	АД	ІЗЛ з ЛГ; альвеолярно-капілярна дисплазія $\pm$ аномальне розташування легеневи вен	Альвеолярно-капілярна дисплазія з аномальним розташуванням легеневи вен
TBX4, FGFR2	АД, АР	ІЗЛ з ЛГ; ацинарна дисплазія	Ацинарна дисплазія, НСП, ЛГ
EIF2AK4	АР	ІЗЛ з ЛГ; легеневий гемангіоматоз; венооклюзивна хвороба	

Примітки: АР — аутосомно-рецесивний тип успадкування, АД — аутосомно-домінантний тип успадкування, ЛГ — легенева гіпертензія, ІЗЛ — інтерстиціальне захворювання легень, ХПН — хронічний пневмоніт немовлят, ДП — десквамативна інтерстиціальна пневмонія, ЛАП — легеневий альвеолярний протеїноз, НСП — неспецифічна інтерстиціальна пневмонія, ЛГ — легеневий інтерстиціальний глікогеноз.

інфекційних захворювань переніс вітряну віспу у 4 роки (2016 р.) та кашлюк у 11 років (червень 2024 р.). Постійно відмічалася невідповідність фізичного розвитку дитини нормативним значенням.

У віці 5 років і 4 місяці (02.2018 р.) гостро захворів, спостерігалися гіпертермія, задишка, кашель, нежить, загальна слабкість. Госпіталізований за місцем проживання. При госпіталізації відмічене тахіпное (частота дихання 34 за хвилину), блідість шкірних покривів, джкоподібна деформація грудної клітини, деформація пальців за типом барабаних паличок. Під час обстеження в загальному аналізі крові виявлена анемія (96 Г/л), тромбоцитоз (575 Г/л), підвищення показника ШОЕ (58 мм/год), за даними

біохімічного аналізу крові — підвищення рівня СРБ (48 мг/л) та відзначена позитивність за ревматоїдним фактором. Виключалися ВІЛ-інфекція, вірусні гепатити, туберкульоз, токсоплазма, хламідійна, цитомегаловірусна інфекції. Виявлені позитивні імуноглобуліни класу G до мікоплазми пневмонії. Рівень імуноглобулінів в сироватці крові дещо підвищені: імуноглобулін G — 28,05 г/л, імуноглобулін A — 1,91 г/л, імуноглобулін M — 1,91 г/л. Імуноцитофлуориметричне дослідження показало підвищений відносний вміст Т-лімфоцитів (73 %) та Т-хелперів (51 %), знижений вміст природних кілерів (2,0 %). Дослідження вмісту компонентів комплементу свідчило про помірне зниження його С4 компоненту

(0,09 г/л). Під час проведення бронхоскопії діагностований катаральний ендобронхіт, в посівах лаважної рідини виділена *Pseudomonas aeruginosa*. Отримував антибіотикотерапію з частковим позитивним ефектом, проте тахіпное, лихоманка та загальнозапальні зміни за даними лабораторних досліджень утримувалися. Тому вирішено було продовжити обстеження дитини і проведена комп'ютерна томографія (КТ) органів грудної клітки (28.02.18 р.). За результатами КТ в апікальних ділянках та в прикореневих зонах виявлені множинні дрібні фокуси ущільнення легеневої паренхіми із затіненням за типом матового скла в обох легенях, в структурі яких визначалися просвіти бронхів, та виражена аденопатія внутрішньогрудних лімфатичних вузлів та лімфатичних вузлів коренів легень. Виявлення ознак інтерстиціального ураження легень призвело до необхідності продовження диференційно-діагностичного пошуку. В якості можливих захворювань розглядався саркоїдоз, синдром Хаммена-Річа, системний ювенільний ідіопатичний артрит.

З метою дообстеження 14.03.18 р. хворий переведений в ДУ «ІПАГ імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (зараз ДУ «ВЦМД НАМН України»), де виключений ювенільний ідіопатичний артрит, новоутворення, антифосфоліпідний синдром, муковісцидоз, дефіцит $\alpha 1$ -антитрипсину. Стан хворого розцінений як ізольоване інтерстиціальне ураження легень і запропонована біопсія легень для остаточного уточнення діагнозу. Враховуючи наявність у дитини дихальної недостатності II ступеня призначені системні кортикостероїди в дозі 1 мг/кг за преднізолоном. Від проведення біопсії легень мати відмовилась. В подальшому була скерована до НДСЛ «ОХМАТДИТ» з цією метою, де, враховуючи дані родинного анамнезу, повторно виключався туберкульоз та атиповий мікобактеріоз. Протягом обстеження в повторній КТ органів грудної клітки через 2 місяці від початку терапії глюкокортикоїдами відмічена позитивна динаміка у вигляді зменшення розмірів внутрішньогрудних лімфовузлів та покращення пневматизації легеневої паренхіми. Проведена відкрита біопсія легень та лімфатичних вузлів з імуногістохімічним дослідженням кластеру диференціації 3, кластеру диференціації 20, кластеру диференціації 68 та альфа-гладком'язового актину. За даними гістологічного дослідження легень будова легеневої тканини переважно збережена, виявлено крововиливи різного розміру, гемосидероз, набряк, серозний ексудат в просвіті частини альвеол та в

міжальвеолярному просторі, проліферацію/гіперплазію альвеолоцитів II типу, ділянки гострої емфіземи, фіброзування міжальвеолярних перегородок з лімфацитарно/гістіоцитарно/моноцитарною інфільтрацією. Бронхи різного калібру теж були з ознаками перебудови, зустрічалися невеликі бронхоектази, в частині бронхів — потовщення стінки за рахунок фіброзу та клітинної інфільтрації, вогнищева десквамация епітелію. В стромі легень набряк, ділянки інтерстиціального фіброзу, периваскулярні лімфогістіоцитарні інфільтрати, поодинокі еозинофільні лейкоцити. В судинах різного калібру відзначено потовщення стінки за рахунок мукоїдного набряку, в частині — ознаки фіброзу.

За даними морфологічного дослідження матеріалу лімфатичного вузла його тканини були зі збереженою архітектонікою, проліферацією клітин лімфоїдного ряду в Т-залежних зонах, відмічений вогнищевий гістіоцитоз; фолікулярна гіперплазія, окремі фолікули з гермінативними центрами.

Імуногістохімічне дослідження свідчило про наявність вогнищевого накопичення міофібробластів в потовщених міжальвеолярних перегородках, в стінці частини судин, бронхів, стромі та в клітинних інфільтратах. В клітинних інфільтратах різної локалізації відмічена помірна кількість Т-лімфоцитів, велика кількість макрофагів та В-лімфоцитів в клітинних інфільтратах різної локалізації. Отримані патоморфологічні, гістохімічні та імуногістохімічні дані свідчили на користь ідіопатичного фіброзуючого альвеоліту.

На підставі патоморфологічного дослідження діагностовано хронічне інтерстиціальне захворювання легень, до лікування доданий гідроксихлорхін, в подальшому проводилося зниження дози системних кортикостероїдів. Протягом подальших 2-х років дитина не спостерігалася, проводилися лише телефонні консультації. В цей час стан хворого періодично погіршувався після повторних гострих респіраторних захворювань, виникала задишка в спокої, артралгії. Одноразово при проведенні ультразвукової діагностики (УЗД) стану суглобів були виявлені ознаки синовіту. За даними лабораторних досліджень зберігалася підвищення показника ШОЕ (12-64 мм/год) та позитивний аналіз на ревматоїдний фактор.

У 6,5 років за даними УЗД виявлений нефролітиаз, сечовий синдром та протеїнурія не спостерігалися, виключали системний червоний вовчак (антинуклеарні антитіла та антитіла до двоспиральної

ДНК були негативні). У 2020 р. (8 років) вперше за даними ехокардіографії виявлена початкова легенева гіпертензія та висипи в ділянці ліктьових та колінних суглобів, з приводу чого проведена біопсія шкіри для виключення саркоїдозу та гістіоцитозу. З результатами біопсії шкіри в епідермісі визначається гіперкератоз, в гіпер- та паракератичних масах наявний геморагічний ексудат, відмічений гіпергранульоз, нерівномірний акантоз та слабкий дифузний спонгіоз. В підлеглий дермі наявні фіброзні зміни, а також помірний периваскулярний та дифузний лімфогістіоцитарний інфільтрат з домішками поодиноких поліморфоядерних лейкоцитів. Виявлена морфологічна картина не була специфічною та відповідала хронічному дерматиту з ознаками ліхеніфікації.

У 07.2021 р. (9 років) з метою виключення потенційних проявів системного ураження вперше проведена магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку, за результатами якої відмічено, що його структури не були змінені, об'ємні новоутворення також не виявлені. Контрольна КТ органів грудної клітки, не зважаючи на лікування, суттєвої позитивної динаміки стану легеневої тканини не відзначала.

У 12.2023 р. стан дитини погіршився за рахунок розвитку синовітів гомілково-стопних суглобів, дрібних суглобів кистей, папуло-везикулярного висипу над суглобами та на обличчі (рис. 1).

З приводу чого у 01.02.2024 р. хлопчик був госпіталізований за місцем проживання. Під час обстеження у нього були діагностовані atopічний дерматит, герпетична інфекція, з приводу чого він отримав симптоматичне лікування з незначним покращенням



Рис. 1. Зміни на шкірі обличчя у дитини С. у грудні 2023 р.

стану. 10.04.24 р. госпіталізований в педіатричне відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ» для дообстеження. В цей період у дитини зберігався лейкоцитоз ($10,3 \text{ Г/л}$), тромбоцитоз 574 Г/л , підвищення показника ШОЕ (34 мм/год) та рівня СРБ (24 мг/л), циркуляція ревматоїдного фактору, підвищення вмісту імуноглобулінів, фекального кальпротектину ($98,4 \text{ мкг/г}$). Проведена бронхоскопія з множинною біопсією слизової бронхів: даних за специфічні зміни не виявила, в мокротинні висівалися *Staphylococcus aureus* та *Streptococcus viridans*. Проведена повторна панч-біопсія шкіри: відзначалися явища акантозу багатошарового плоского епітелію, спонгіозу, базальної вакуолізації, вогнищевої декаратинізації та наявність внутрішньоепітеліальних везикул. Відзначені проміжний набряк дерми із дезорганізацією колагенових волокон та явища їх глибокого розпаду та описані явища васкуліту, з лімфогістіоцитарною інфільтрацією у дермі, гранульоми та фібриноїдний некробіоз. Таким чином, хоча декілька біопсій різної локалізації (двічі біопсія шкіри, біопсія легень, біопсія бронхів, біопсія лімфовузлів) виявляли чіткі ознаки системного імуноопосередкованого (подібного до аутоімунних) ураження, проте клінічні прояви хвороби у дитини не відповідали критеріям жодної з нозологічних одиниць ревматичних хвороб (системні васкуліти, системний червоний вовчак, ювенільний дерматоміозит, ювенільний артрит).

В квітні 2024 р. проведено КТ органів грудної клітки та органів черевної порожнини з довенним контрастуванням. За даними КТ відмічене порушення пневматизації обох легень за типом «стільникових сот», численні ділянки здуття й ущільнення за типом «матового скла», розташовані переважно прикоренево та у верхніх частках. Найбільша повітряна порожнина з чіткими стінками до $1,3 \text{ мм}$ розміром $18 \times 14 \text{ мм}$ винайдена в S6-сегменті лівої легені. Зберігалися численні вузлики до 4 мм в діаметрі, фіброзні тяжі, переважно у дорсальних відділах обох легень, до 7 мм , лімфаденопатія, виявлене потовщення міжчасткової плеври обох легень, стінок бронхів, кістозні зміни правої нирки. Змін з боку інших внутрішніх органів не виявлено (рис. 2).

Враховуючи зміни з боку легень, шкіри з наявністю гранулом неможливо було остаточно виключити саркоїдоз. Проведена корекція базисної терапії (заміна на метотрексат), проте спроби подальшого зменшення дози системних кортикостероїдів знову призводили до погіршення стану дитини.

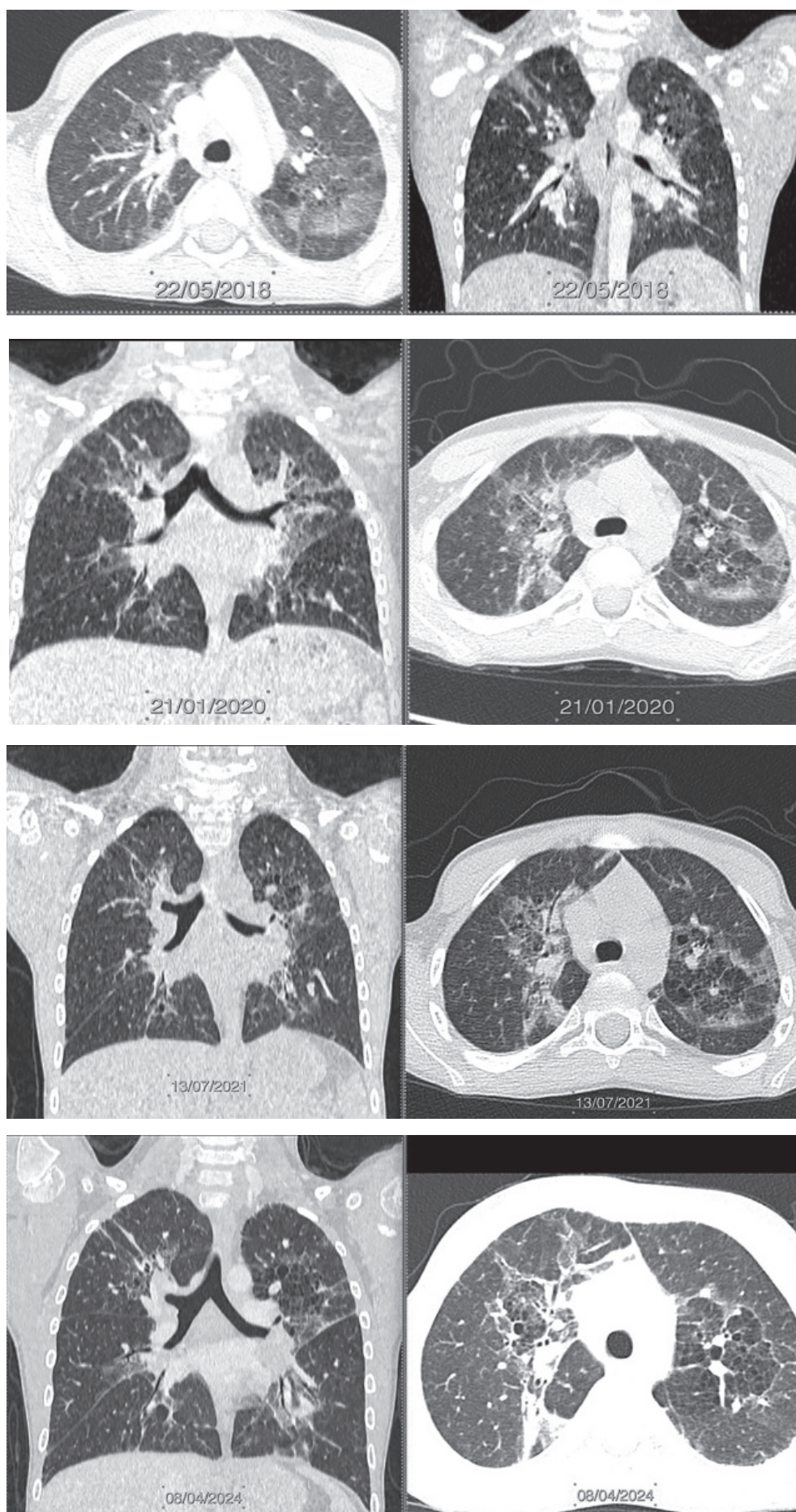


Рис. 2. Динаміка змін з боку легень за даними КТ у дитини С.

В листопаді 2024 р. при повторній госпіталізації загальний стан дитини середнього ступеня важкості за рахунок дихальної недостатності. Маса тіла — 19 кг, зріст — 117 см (відставав більше, ніж на 3 сигмальних відхилення від вікових норм). В ділянці над ліктьовими та над колінними суглобами візуалізувались рубцеві зміни шкіри (рис. 3). Пальці рук та стоп були у вигляді барабанних паличок (рис. 4), що свідчило про хронічну тканинну гіпоксію. Всі суглоби були інтактні, пасивні та активні рухи в них не обмежені. Лімфовузли також не були збільшені. При перкусії над областю легень вислуховувався притуплений перкуторний звук. При аускультатії легень вислуховувалося жорстке дихання без патологічних шумів. Межі відносної серцевої тупості не були розширені. Тони серця не послаблені, ритм правильний. Живіт безболісний при глибокій пальпації, печінка виступала на 1 см з-під краю правої реберної дуги. Випорожнення оформлені, без патологічних домішок. Діурез достатній, без порушень сечовипускання.

Загально-клінічні та імунологічні дослідження на момент цієї госпіталізації не виявили суттєвих відхилень. Проведене додаткове визначення автоантитіл, притаманних перехресним ревматологічним синдромам, які супроводжуються інтерстиціальним ураженням легень (анти-Ку антитіл, анти- U1-RNP-антитіл, антицентромерних антитіл), отримані всі негативні результати. УЗД стану серця свідчила про відсутність ознак легеневої артеріальної гіпертензії, що відображало часткову позитивну динаміку на тлі імуносупресивного лікування. Рівень ангіотензин-перетворювального ферменту був нижче норми (27 ОД/л, при референтних значеннях 29-112 ОД/л). Референтне оцінювання матеріалів біопсії шкіри

також не свідчило на користь саркоїдозу. Враховуючи розвиток поліорганного симптомокомплексу (ураження шкіри, легень, суглобів), родинний анамнез неуточнених легневих захворювань (сибси, батько, бабуся, дядько), виключення гранулематозного ураження, ферментопатій, системних хвороб сполучної тканини, вирішено провести генетичне дослідження з метою виключення інших автозапальних захворювань, які проявляються синдромом інтерстиціального ураження легень (таблиця 1). Проведене генетичне дослідження (пакет автозапальних хвороб в INVITAE, США), виявлена патогенна гетерозиготна мутація в гені TMEM173 (с.842G>A (p.Arg281Gln), що свідчила про наявність аутосомно-домінантної STING-асоційованої васкулопатії в дитинстві.

Дитині була проведена корекція терапії згідно сучасним рекомендаціям [16], яка включила призначення тофацитинібу, мікофенолату мофетилу, поступове скасування кортикостероїдних препаратів. З метою виявлення інших проявів SAVI повторно проведено МРТ головного мозку, під час якої виявлене лише звуження ділянки V4 лівої хребетної артерії. Дитині рекомендований офтальмологічний моніторинг та моніторинг функціонального стану легень.

Обговорення

Як відомо, виявлена у дитини мутація гену TMEM173 призводить до синтезу аномального білку STING, який стимулює викид інтерферону β та активацію ендотеліну. На сьогодні виявлені асоціації між мутаціями та клінічними проявами хвороби. Так, мутація p.S102P+F279L сприяє розвитку важ-



Рис. 3. Зміни шкіри у дитини С. в листопаді 2024 р.



Рис. 4. Пальці у вигляді барабаних паличок у дитини С.

кого облітеруючого бронхіоліту, мутація p.V155M призводить до важкого інтерстиціального ураження легень, а мутація p.N154S частіше проявляється периферичною васкулопатією [12, 17, 18]. Васкулопатія у пацієнтів з SAVI частіше є першим проявом хвороби, який розвивається ще на першому році життя внаслідок пошкодження тканин шкіри і порушення кровопостачання. В подальшому її прогресування призводить до розвитку дефектів хрящів вух, носа, втрати пальців [19]. Інші ураження відзначаються у 68-90,6 % випадків. Хвороби легень є також частим проявом синдрому, зокрема інтерстиціальне ураження легень притаманне 70-90 % дітей із SAVI. Вони можуть розвиватися з перших тижнів життя, бути інвалідизуючими та летальними [12, 14], а клінічно проявляються задишкою (28,57 %) та/або тахіпноєм (19,64–49 %), кашлем (12,5 %). Рентгенологічно фіброз легень реєструється у $\frac{3}{4}$ пацієнтів ще з першого півріччя життя [20]. У хворих на SAVI спостерігаються також міозити, тугорухливість суглобів, іноді артрити, в 75 % — затримка росту [20]. На відміну від інших вроджених інтерферонопатій, при цьому захворюванні лише у 16,7 % дітей відзначається кальцифікація базальних гангліїв, половина пацієнтів має цитопенічний синдром (анемія та/або лейкопенія та/або тромбоцитопенія). Особливістю є також висока частота виявлення автоантитіл, що не притаманне іншим автозапальним хворобам.

Метааналіз описаних у 1980-2020 рр. 56 випадків SAVI свідчив про проведення генетичної діагнос-

тики із запізненням в середньому на 8,5 років від появи перших симптомів хвороби [12].

Враховуючи аутосомно-домінантний тип успадкування хвороби, обтяжений сімейний анамнез, іншим дітям в родині також було запропоновано проведення генетичного дослідження. У старшого брата, який на момент обстеження не мав клінічних проявів, виявлена така ж сама мутація в гені TMEM173. Також виявлена спільна патогенна мутація в гені CFTR, який асоційований з муковісцидозом, аутосомно-рецесивний тип успадкування і вродженою двосторонньою відсутністю сім'явиносної протоки, а також підвищеним ризиком хронічного панкреатиту у гетерозиготних носіїв, та варіанти невизначеного значення в генах AGBL5, ATRIP, BLNK, CEP55, FIG4, KCNC1, KIF23, LSS, NPHS2, OTOG, PIEZO2, PIGL, PNKP, SHPK, SI, SLC34A2, STIM1, SULF1, TONSL. З меншим братом виявлено дві спільні патогенні мутації в гені CFTR та CHEK2, що асоційований з аутосомно-домінантною схильністю до певних видів раку (рак молочної залози, коло-ректальний передміхурової залози і щитовидної залози), а також варіанти невизначеного значення в генах CARMIL2, CNNM4, COASY, FIG4, H6PD, LSS, SI, SLC34A2, TFG. У сестер ідентифіковано лише варіанти невизначеного значення: AGBL5, CARMIL2, COASY, COL4A1, CRAT, DST, FIG4, GNPTG, H6PD, KCNC1, KIF23, NPHS2, OTOG, PIGL, PNKP, SHPK, SI, SLC34A2, STIM1, TFG.

Відомо, що генотип-фенотипні кореляції можуть значно відрізнятися навіть в межах однієї родини. Через різну пенетрантність гена STING1, може знижуватися експресія або функції гаплотипу, і як наслідок з'являється варіабельність клінічних проявів та м'який клінічний фенотип. Дослідження Melki та співав. припустило, що різна фенотипова виразність може бути пов'язана з С-кінцевим циклічним динуклеотид-зв'язуючим доменом (CTD) або N-кінцевою ділянкою, яка бере участь в димеризації CTD. Ці кінцеві ділянки можуть впливати на локалізацію STING в ендоплазматичному ретикулумі (ER), що веде до конститутивної локалізації STING в проміжному компартменті ER-Гольджі і активації подальшої передачі сигналу через вісь TANK-зв'язуюча кіназа 1 (TBK1) — інтерфероновий регуляторний фактор 3 (IRF3) [21]. Зважаючи на припущення Melki, у дослідженні Jinying та співав. перевірено можливий вплив інших генетичних варіантів на цей сигнальний шлях. Зокрема, було проведено екзомне секвенування варіантів INFAR1, INFAR2, JAK-STAT, TBK1 і IRF3, щоб з'ясувати, чи можуть ці варіанти

впливати на активність STING1 і, відповідно, на клінічний фенотип. Однак результати цього аналізу не виявили жодних значущих змін, які б могли пояснити варіабельність клінічних проявів [14]. Оскільки існує слабка кореляція між генотипом і клінічним фенотипом, маловивчені внутрішні або зовнішні фактори, ймовірно, модифікують результат захворювання.

Необхідно зазначити, що лікування різних хвороб, що проявляються інтерстиціальним ураженням легень може бути різним. На сьогодні основна терапевтична стратегія при ДІЗЛ базується на концепції, що контроль запального процесу може сповільнити або запобігти прогресуванню фіброзу. Глюкокортикостероїди залишаються препаратами першої лінії, які застосовуються як перорально, так і внутрішньовенно. При станах, що виявляють резистентність до стероїдної терапії, до лікування можуть додаватися інші протизапальні засоби, зокрема гідроксихлорохін та азитроміцин. Якщо ж терапія стероїдами та гідроксихлорохіном не дає ефекту, розглядається застосування імуносупресивних або цитотоксичних препаратів, таких як азатіоприн, циклофосфамід, циклоспорин або метотрексат. Ці засоби є найбільш доцільними у випадках аутоімунних уражень легень. У тяжких випадках, коли медикаментозна терапія не забезпечує необхідного результату, трансплантація легень може стати єдиним ефективним методом лікування [3, 22].

У перспективі генна терапія може стати ефективним підходом до лікування моногенних захворювань легень. Паралельно досліджується потенціал

мезенхімальних стовбурових клітин, які здатні сприяти регенерації уражених тканин та зменшувати запальні процеси. Обидва напрямки становлять перспективні стратегії, що можуть суттєво змінити підхід до терапії рідкісних легневих патологій у майбутньому [3].

Саме тому більш рання диференційна діагностика цих хвороб матиме безумовний позитивний вплив на подальший перебіг захворювання та сприятиме зменшенню інвалідизації та покращанню якості життя хворих з ДІЗЛ.

Висновки

1. Діагностика ДІЗЛ часто утруднена через їхню рідкісність, неспецифічні клінічні прояви та непатогномонічність змін з боку легень при проведенні інструментальних досліджень.

2. У багатьох випадках стандартні методи обстеження не дають змоги встановити точний діагноз, що призводить до високого відсотка недіагностованих пацієнтів (близько 6–12 %).

3. Важливу роль у підтвердженні ряду ДІЗЛ відіграє генетичне тестування, оскільки значна частина цих захворювань є генетично-обумовленими. Проте його доступність залишається обмеженою, що ускладнює своєчасну діагностику та вибір оптимальної тактики лікування.

4. Впровадження генетичного тестування в клінічну практику може значно покращити виявлення ДІЗЛ та підвищити якість медичної допомоги дітям із цією патологією.

A CLINICAL CASE OF STING-ASSOCIATED VASCULOPATHY WITH ONSET IN CHILDREN WITH PREDOMINANT SEVERE INTERSTITIAL LUNG DISEASE

O. A. Oshlianska¹, Y. S. Stepaniuk³, H. V. Shkliarska³, T. M. Tkachova¹, V. G. Ivanova⁴, S. M. Rudenko³

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²State Institution «Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

³National Specialized Children's Hospital «Okhmatdyt» of the Ministry of the Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

⁴KNP OKDL of Kirovohrad Regional State Administration, Kіrovograd, Україна

Abstract. The article presents the clinical case of a 12-year-old boy diagnosed with STING-associated vasculopathy with onset in children (SAVI), characterized by severe, predominantly interstitial lung damage. Diagnosing the condition was challenging due to nonspecific symptoms, variable clinical presentations, and the absence of typical findings on standard diagnostic imaging. The final diagnosis was established through genetic testing, which allowed for the adjustment of therapy in accordance with current recommendations. An important aspect in the differential diagnosis of paediatric interstitial lung diseases is the need to identify monogenic forms, as they can be hereditary and require a specific approach to diagnosis and treatment. Therefore, incorporating molecular genetic methods into routine clinical practice is crucial for timely diagnosis and the selection of appropriate treatment strategy.

Key words: interstitial lung diseases, STING vasculopathy, monogenic interferonopathies, children.

REFERENCES

1. David C, Frémond ML. Lung Inflammation in STING-Associated Vasculopathy with Onset in Infancy (SAVI). *Cells*. 2022;11(3):318. doi: 10.3390/cells11030318.
2. Tsujioka Y, Nishimura G, Nishi E, Kono T, Nozaki T, Hashimoto M, et al. Childhood interstitial lung diseases: current understanding of the classification and imaging findings. *Jpn J Radiol*. 2024;42(9):937-952. doi: 10.1007/s11604-024-01603-6.
3. Drobnáková S, Vargová V, Barkai L. The Clinical Approach to Interstitial Lung Disease in Childhood: A Narrative Review Article. *Children*. 2024;11(8):904. <https://doi.org/10.3390/children11080904>.
4. Ferraro VA, Zanconato S, Zamunaro A, et al. Children's Interstitial and Diffuse Lung Diseases (ChILD) in 2020. *Children (Basel)*. 2020;7(12):280. doi: 10.3390/children7120280.
5. Griesse M, Kurland G, Cidon M, Deterding RR, Epaud R, Nathan N, et al. Pulmonary fibrosis may begin in infancy: from childhood to adult interstitial lung disease. *Thorax*. 2024;79(12):1162-1172. doi: 10.1136/thorax-2024-221772.
6. Nathan N, Griesse M, Michel K, Carlens J, Gilbert C, Emiralioğlu N, et al.; ERS CRC ChILD-EU group. Diagnostic workup of childhood interstitial lung disease. *Eur Respir Rev*. 2023;32(167):220188. doi: 10.1183/16000617.0188-2022.
7. Laenger FP, Schwerk N, Dingemann J, et al. Interstitial lung disease in infancy and early childhood: a clinicopathological primer. *Eur Respir Rev*. 2022;31(163):210251. doi: 10.1183/16000617.0251-2021.
8. Schapiro AH, Morin CE, Wikenheiser-Brokamp KA, et al. Connective tissue disease-associated lung disease in children. *Pediatr Radiol*. 2024;54(7):1059-1074. doi: 10.1007/s00247-024-05962-0.
9. Cazzato S, Omenetti A, Ravaglia C, Poletti V. Lung involvement in monogenic interferonopathies. *Eur Respir Rev*. 2020;29(158):200001. doi: 10.1183/16000617.0001-2020.
10. Liu Y, Jesus AA, Marrero B, et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371(6):S07-18.
11. Oshlianska OA, Okhotnikova OM, Usova OI, Gedeon IV. A case of early interferonopathy in a child using modern recommendations for their management. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2023;6(134):24-35. doi: 10.15574/SP.2023.134.24.
12. Wang Y, Wang F, Zhang X. STING-associated vasculopathy with onset in infancy: a familial case series report and literature review. *Ann Transl Med*. 2021;9(2):176. doi: 10.21037/atm-20-6198.
13. Clarke SL, Pellowe EJ, de Jesus AA, et al. Interstitial lung disease caused by STING-associated vasculopathy with onset in infancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(5):639-642. doi: 10.1164/rccm.201510-2102LE.
14. Li J, An S, Du Z. Familial Interstitial Lung Disease Caused by Mutation of the STING1 Gene. *Front Pediatr*. 2020;8:543. doi: 10.3389/fped.2020.00543.
15. Picard C, Thouvenin G, Kannengiesser C, et al. Severe pulmonary fibrosis as the first manifestation of Interferonopathy (TMEM173 mutation). *Chest*. 2016;150:e65-71. doi: 10.1016/j.chest.2016.02.682.
16. Gedik KC, Lamot L, Romano M, et al. The 2021 European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology Points to Consider for Diagnosis and Management of Autoinflammatory Type I Interferonopathies: CANDLE/PRAAS, SAVI, and AGS. *Arthritis & Rheumatology*. 2022;74(5):735-751. DOI 10.1002/art.42087.
17. Dai YF, Liu XY, Zhao ZP, He JX, Yin QQ. Stimulator of Interferon Genes-Associated Vasculopathy With Onset in Infancy: A Systematic Review of Case Reports. *Front Pediatr*. 2020;8:577918. doi: 10.3389/fped.2020.577918.
18. Torreggiani S, Alehashemi S, Mitchell J. Clinical Features and Outcomes in STING-Associated Vasculopathy with Onset in Infancy (SAVI) ACR Convergence. 2020;abstract number:1158. Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/clinical-features-and-outcomes-in-sting-associated-vasculopathy-with-onset-in-infancy-savi/> (last accessed 25.03.2025).
19. Droukas K, Smerla R, Skarlis C, et al. STING-Associated Vasculopathy with Onset in Infancy: A Review Focusing on Pathophysiology and Treatment Options. *Journal of Molecular Pathology*. 2023;4(4):294-306. <https://doi.org/10.3390/jmp4040024>.
20. Frémond ML, Hadchouel A, Berteloot L, et al. Overview of STING-Associated Vasculopathy with Onset in Infancy (SAVI) Among 21 Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(2):803-818.e11. doi: 10.1016/j.jaip.2020.11.007.
21. Melki I, Rose Y, Ugenti C, Van Eyck L, Frémond ML, Kitabiyashi N, et al. Disease-associated mutations identify a novel region in human STING necessary for the control of type I interferon signaling. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(2):543-552.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2016.10.031.
22. Clement A, Nathan N, Epaud R, Fauroux B, Corvol H. Interstitial lung diseases in children. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:22. doi: 10.1186/1750-1172-5-22.

Декларація етики. Під час збору, аналізу та оприлюднення даних забезпечено конфіденційність пацієнтів, які надали добровільну письмову згоду на використання їх даних у науковій публікації.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Робота виконувалась за кошти державного бюджету.

Ethics Declaration. During the collection, analysis, and publication of data, the confidentiality of patients who provided voluntary written consent to the use of their data in a scientific publication was ensured.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Funding. The work was carried out with funds from the state budget.

Цитування: Ошлянська ОА, Степанюк ЯС, Шклярська ГВ, Ткачова ТМ, Іванова ВГ, Руденко СМ. Клінічний випадок STING-асоційованої васкулопатії у дітей із домінуючим важким інтерстиціальним ураженням легень. Астма та алергія. 2025;24(2):61-72. DOI:10.31655/2307-3373-2025-24-2-61-72.

Cited: Oshlianska OA, Stepaniuk YS, Shkliarska HV, Tkachova TM, Ivanova VG, Rudenko SM. A clinical case of STING-associated vasculopathy with onset in children with predominant severe interstitial lung disease. *Asthma and allergy (Ukraine)*. 2025;24(2):61-72. DOI:10.31655/2307-3373-2025-24-2-61-72. Ukrainian.

Відомості про авторів

О. А. Ошлянська*

докторка медичних наук, професорка,
Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика,
кафедра педіатрії, неонатології, дитячих інфекційних хвороб, імунології та
алергології; ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН
України», Київ, Україна
e-mail: eoshljanskaja17@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9782-9709>

Я. С. Степанюк

лікарка-педіатриця педіатричного відділення НДСЛ «Охматдит» МОЗ
України, Київ, Україна
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-3898-4703>

Г. В. Шклярська

лікарка-педіатриця педіатричного відділення НДСЛ «Охматдит» МОЗ
України, Київ, Україна

Т. М. Ткачова

кандидат медичних наук, доцент, Національний університет охорони здоров'я
України імені П. Л. Шупика, кафедра педіатрії, неонатології, дитячих
інфекційних хвороб, імунології та алергології, Київ, Україна
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8951-7767>

В. Г. Іванова

Завідувачка педіатричним відділенням 2 КНП ОКДЛ КОР, головний експерт
департаменту охорони здоров'я Кіровоградської ОДА з спеціальності дитяча
кардіоревматологія, Кіровоград, Україна
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0240-508X>

С. М. Руденко

кандидат медичних наук, завідувач педіатричного відділення НДСЛ
«Охматдит» МОЗ України, Київ, Україна
e-mail: rudenko@ifp.kiev.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5935-3335>

Information about authors

O. A. Oshlianska

Doctor of medicine, professor
Shupyk National Healthcare University of Ukraine,
Department of Pediatrics, Neonatology, Pediatric Infectious Diseases,
Immunology and Allergology; State Institution "All-Ukrainian Center for
Motherhood and Childhood of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Y. S. Stepaniuk

pediatrician of the pediatric department,
National Specialized Children's Hospital «Okhmatdyt» of the Ministry of the
Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

H. V. Shkliarska

pediatrician, pediatric department of the National Children's Hospital
«Okhmatdyt» of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

T. M. Tkachova

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Department of Pediatrics,
Neonatology, Pediatric Infectious Diseases, Immunology and Allergology, Kyiv,
Ukraine

V. G. Ivanova

Head of the Pediatric Department of the 2nd KNP OKDL KOR,
Chief Expert of the Department of Health Care of the Kirovograd Regional State
Administration in the specialty of pediatric cardiorheumatology, Kirovograd,
Ukraine

S. M. Rudenko

Candidate of Medical Sciences (Ph.D),
head of the pediatric department,
National Specialized Children's Hospital «Okhmatdyt» of the Ministry of the
Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine
Kyiv, 03038, Ukraine

Надійшла до редакції / Received: 25.04.2025 р.
Після доопрацювання / Revised: 25.04.2025 р.
Прийнято до друку / Accepted: 08.05.2025 р.